

La biopsia en el diagnóstico de la enfermedad pediátrica

Biopsia de nervio periférico

Dr. Rodolfo Rodríguez-Jurado*

La biopsia de nervio periférico es un procedimiento invasivo cuya utilidad para fines diagnósticos es muy limitada. Se calcula que solamente el 15 al 25% de las biopsias dan información que no hubiera podido obtenerse por otros medios. En la mayoría de los casos, la biopsia corrobora la impresión clínica y documenta la alteración bajo sospecha. Por lo anterior la biopsia de nervio solamente debe ser considerada cuando la historia clínica, los hallazgos de la exploración física y particularmente la información de la electromiografía no han sido concluyentes. Una desventaja adicional de este procedimiento es que dada la escasa experiencia con este tipo de material, la adecuada interpretación requiere de personal experto en el tema por lo que la biopsia de nervio es uno de los mayores retos para el patólogo quirúrgico

INDICACIONES

La indicación de la biopsia de nervio periférico en niños es mucho menos frecuente que en el adulto. Se reserva para aquellos casos con anomalías electrofisiológicas francas y rápidamente progresivas. Cuando la manifestación es de curso lento suelen ser autolimitadas, e inespecíficas y es mejor la evaluación clínica para establecer el diagnóstico

En pediatría la biopsia de nervio periférico está indicada en:

1. Neuropatías hereditarias y congénitas,

2. Neuropatías progresivas
3. Enfermedades metabólicas con afección nerviosa
4. Vasculitis.

LIMITACIONES, CONTRAINDICACIONES Y COMPLICACIONES

La biopsia de nervio es un procedimiento invasivo y requiere sedación, por lo que está contraindicada en todas las situaciones en las que resulte peligrosa. La sección del nervio sural para la toma de una biopsia causa insensibilidad permanente. Por ello es preciso informar al paciente o al familiar de esta secuela, a fin de obtener el consentimiento por escrito.

TÉCNICAS

El nervio que generalmente se emplea como referencia es el sural al nivel del maléolo; es un nervio sensitivo por lo cual no es el ideal en neuropatías motoras. Cuando se requiere estudiar un nervio motor se aconseja tomar biopsia del nervio peroneo profundo o del nervio radial.

Procedimiento: La biopsia del nervio sural se debe realizar en el quirófano, bajo sedación. Se identifican el tendón de Aquiles y el maléolo externo y por arriba de éste se hace una incisión de 1 cm hasta localizar el paquete vasculonervioso; se corta un segmento de 0.5 a 1.0 cm del nervio sural, según la edad. Se debe seccionar por completo, junto con los tejidos blandos adyacentes para incluir en el examen al perineuro y los vasos arteriales de mediano calibre y no perder el diagnóstico de vasculitis.

MANEJO DEL TEJIDO

Idealmente el tejido debe ser procesado inmediatamente que se obtiene. Se le secciona en cortes transversales sobre corcho con una hoja afilada. Una parte se fija en formalina amortiguada para incluir después en parafina; otra se fija en

* Departamento de Patología.

Correspondencia: Dr. Rodolfo Rodríguez-Jurado. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. Tel: 10 84 09 00
Recibido: marzo, 2009. Aceptado: abril, 2009.

Este artículo debe citarse como: Rodríguez JR. Biopsia de nervio periférico. Acta Pediatr Mex 2009;30(3):175-81.

glutaraldehído para estudiarse por microscopia electrónica; otra más, también fijada en glutaraldehído, se usa para el análisis con microscopio de disección de fibras nerviosas aisladas (“tease”). Las fibras nerviosas son propensas a numerosos artificios si no se les secciona en forma adecuada, si no están bien orientadas, fijadas o congeladas; embebidos en parafina y bien teñidos.

1. Técnica histológica de rutina y tinciones especiales. Del fragmento incluido en parafina se obtienen cortes transversales y longitudinales. Las técnicas histológicas recomendadas son hematoxilina y eosina, tricrómico de Masson, luxol “fast blue” y métodos de impregnación argéntica para axones.

La hematoxilina y eosina es el método de valoración inicial; permite conocer el estado del tejido, la presencia de elementos inflamatorios, granulomas, vasculitis, el grado de fibrosis y alteraciones gruesas del estado de la mielina y de los axones. El tricrómico de Masson facilita la valoración de la colágena de las vainas nerviosas. El luxol “fast blue” es la técnica para mielina más frecuentemente utilizada. Los colorantes del luxol proceden del grupo de las ftalocianinas. La técnica se basa en la atracción fisicoquímica de la mielina y la función ácida sulfonada del luxol, además de su apetencia o afinidad por los fosfolípidos en los que se disuelve. La mielina se tiñe de color azul intenso y suele contrastarse con ácido periódico de Schiff (PAS).

Los métodos de impregnación argéntica, consisten en impregnar el tejido con un complejo argéntico y luego reducirlo para precipitar la plata por atracción física sobre las neurofibrillas. Los numerosos métodos descritos difieren en el tipo de fijador y el tipo de solución de plata. La técnica ideal es aquella con la que cada laboratorio tenga experiencia, ya que son técnicas muy laboriosas y difíciles. Nosotros utilizamos la técnica de Bielschowsky modificada por Gless y Marsland para tejido incluido en parafina. Permite apreciar el grosor del axón, la regularidad del mismo y las dilataciones en forma de “torpedo”. Otras tinciones que se pueden utilizar en tejido en parafina son el rojo congo para amiloide y las metacromáticas como la de azul de toluidina o la de cresyl violeta.

Todas estas preparaciones a menudo son suficientes para diagnosticar neuropatías inflamatorias, isquémicas o neuropatía amiloide; sin embargo, no son útiles para estudios morfométricos ya que el nervio periférico embebido

en parafina sufre hasta un 30% de retracción. También hay que tener en cuenta que el tejido incluido en parafina causa artificios de la mielina, lo que aunados al grosor de los cortes, confunde al observador. Por esta razón, la apreciación de la pérdida de fibras de mielina, la desmielinización segmentaria, la remielinización y la degeneración axonal se aprecian mejor con las siguientes técnicas.

2. Cortes semifinos. El mejor método para estudiar las anomalías de la mielina, los cambios degenerativos axonales, las anomalías del perineuro y los cambios endoneurales hipertróficos, es el del tejido fijado en glutaraldehído, embebido en resina y cortado en forma transversal o longitudinal entre 0.5 a 1 micrómetro de grosor y teñido con azul de toluidina.

3. Microscopia electrónica. El examen ultraestructural es necesario para confirmar anomalías observadas con el corte semifino, tales como la compactación de mielina (como en las paraproteinemias), la desmielinización asociada a macrófagos (síndrome de Guillain-Barré, poliradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica) y para identificar inclusiones celulares específicas (como en leucodistrofia metacromática).

4. “Tease” (disección en pequeños fragmentos, desmenuzar). Este procedimiento es quizá el más difícil y prologando de todos; no accesible en todos los departamentos y probablemente no indispensable. Requiere una preparación tisular perfecta y suma atención durante la disección, para evitar daño de las fibras que puedan simular lesiones reales. Esta técnica permite un análisis semicuantitativo de una diversidad de cambios patológicos; lo que es muy importante para determinar si una neuropatía es primariamente desmielinizante o de naturaleza axonal, así como para valorar la severidad de una neuropatía crónica.

INTERPRETACIÓN. HISTOLOGÍA NORMAL

El nervio periférico es un sistema monofuncional que conduce estímulos eléctricos desde las neuronas a los órganos terminales como la piel, el músculo, las vísceras, etc. En realidad, el nervio periférico es un sistema de cable constituido por tres poblaciones de axones: a) los que miden 10 a 12 micrómetros de diámetro (fibras mayores mielinizadas); b) los de 4 a 6 micrómetros de diámetro (fibras menores mielinizadas); c) 1 a 1.5 micrómetros de diámetro (fibras no mielinizadas). La mielina del nervio

periférico es similar pero no idéntica a la del sistema nervioso central; es producida por las células de Schwann y una sola de dichas células contribuye a la mielinización de un solo axón, a diferencia de la facilidad de las células de oligodendroglia en SNC donde una célula puede mielinizar varios axones. Las proteínas de membrana dominantes de la mielina del nervio periférico difieren de las del SNC, por lo que las enfermedades autoinmunes desmielinizantes también difieren. La mielina de SNP contiene mayor proporción de esfingomielina y glicoproteína. De hecho sólo tienen una proteína en común, la proteína básica de mielina que en el nervio periférico ocupa un 15 a 20% de las proteínas (el 50% lo ocupa la P₀); esta proteína tiene un peso molecular de 12-22 kD; las delecciones del gene responsable de la producción de la proteína básica de mielina pueden ser catastróficas en el sistema nervioso central y tener efectos menores en el nervio periférico.

La fibra nerviosa está constituida por el axón y la banda de mielina en aquellos mielinizados. El axón es una continuidad del citoplasma neuronal y contiene el citoesqueleto filamentoso constituido por neurofilamentos (10 nm) y microtúbulos (25 nm). Además tiene mitocondrias, lisosomas, vesículas y cisternas limitadas por membranas. La mielina rodea largas porciones del axón y está interrumpida en los nódulos de Ranvier. Está constituida por múltiples capas de membrana de la célula de Schwann que se disponen en forma de espiral envolviendo a los axones como una estructura multilamelar compuesta de unidades moleculares repetidas de lípidos y proteínas. El espesor de la vaina de mielina varía y está en relación con el grosor del axón y del espacio internodal.

Las fibras nerviosas están embebidas en el endoneuro que es la matriz de sostén y contiene fibroblastos, colágena, fibras elásticas, células de Schwann, células dendríticas CD4 positivas, ocasionales células cebadas y una fina trama vascular. Las fibras nerviosas se agrupan en fascículos rodeados de tejido conectivo denso (perineuro) que probablemente es continuidad de la leptomeninge; está constituido por varias capas de células aplanadas con uniones herméticas que forman compartimientos individuales a los fascículos y constituyen la barrera hematoneural que protege al endoneuro del medio ambiente sanguíneo. Los fascículos a su vez se agrupan en troncos nerviosos rodeados por el epineuro que contiene arterias músculo-elásticas, venas y vasos linfáticos.

RESPUESTA GENERAL A LA AGRESIÓN

Como otros tejidos, el nervio periférico tiene una forma estereotipada de responder a la lesión, por lo que conviene identificar los patrones generales de respuesta tisular.

Degeneración axonal: Es probablemente el cambio patológico más común, característico de la mayoría de las enfermedades metabólicas, tóxicas y nutricionales. La atrofia axonal, que es uno de los cambios degenerativos, se reconoce por el tamaño menor del axón en relación a la vaina de mielina circundante, la cual puede mostrar un aspecto corrugado compensatorio; asimismo, la célula de Schwann exhibe un engrosamiento del citoplasma, que puede extender una lengüeta de dicho citoplasma y separar el axón. La degeneración axonal a menudo se acompaña de un acúmulo de organelos degenerados o desarreglo de neurofilamentos dentro del axón. Dicha degeneración de organelos axonales se efectúa por la célula de Schwann y observada en ultraestructura tiene el aspecto en “panal de abeja” que son propiamente orificios electrolúcidos en el axón. Es necesario señalar que la neuropatía diabética, urémica y tóxica como la secundaria a solventes, arsénico, talio, son ejemplos de neuropatía donde la degeneración axonal ocupa un lugar preponderante.

Degeneración Walleriana: Puede ocurrir como consecuencia de una degeneración axonal progresiva o por trauma e isquemia. Los cambios tempranos consisten en acumulación de organelos anormales dentro del axoplasma, edema y granulación de los axones con retracción mielínica paraaxonal. Los axones se disuelven y la mielina se rompe e invade el sitio del axón; esto forma los ovoides de mielina observados en el desmenuzamiento (“tease”). El endoneuro entonces es invadido por macrófagos que penetran la membrana basal de la célula de Schwann (que permanece intacta) para ejercer su trabajo de limpieza de detritus celulares.

Regeneración: La respuesta macrofágica en la degeneración walleriana es pivote para la iniciación del proceso de regeneración. Los macrófagos liberan interleucinas que estimulan a la célula de Schwann (probablemente también a fibroblastos) para la producción del factor de crecimiento nervioso (NGF por sus siglas en inglés) y factor 1 similar a insulina (IGF-1). Así, una fibra degenerada es remplazada por varias yemas axonales. Estas yemas axonales con mielina delgada quedan rodeadas por una membrana basal única que favorece su identificación ultraestructu-

ral; esta membrana basal se pierde conforme los grupos de regeneración maduran o sufren regresión.

Desmielinización: Este es un fenómeno primario debido a anomalías de la célula de Schwann o como reacción secundaria a axonopatías primarias. La distinción puede ser difícil. Las alteraciones primarias son generalizadas mientras que las secundarias son más focales y se acompañan de remielinización segmentaria. El desmenuzamiento (“tease”) es especialmente útil para esta distinción. La desmielinización primaria puede exhibir detritus de mielina en el citoplasma de las células de Schwann con separación, con vacuolación o con ambos fenómenos de las vainas electrodensas de mielina; el axón puede estar desnudo de mielina pero ser normal. Dichas fibras pueden tener macrófagos que fagocitan y aclaran (destruyen) detritus de mielina. Se debe tomar en cuenta que si no se demuestra ruptura activa de mielina y sólo se ve separación de las vainas o vacuolación, puede tratarse de un artificio.

La desmielinización secundaria a menudo acompaña las axonopatías clásicas como la diabética, que anteriormente se interpretaban como alteraciones desmielinizantes primarias. Un hallazgo frecuente en el desmenuzamiento (“tease”) es la retracción paranodal de la mielina (desmielinización paranodal) que probablemente es precedida por una ruptura de la barrera paranodal y deprendimiento de las asas de mielina terminal.

Remielinización segmentaria: Es una característica frecuente de las mielinopatías. En ésta, la ruptura activa se ve rara vez ya que es un fenómeno rápido; la mielina es reemplazada por internodos (en forma de “salchicha”) mielinizados delgados (“tease”). Importa mencionar que la desmielinización repetida con remielinización es causa de que un número mayor de células de Schwann compitan para la mielinización y que los axones desmielinizados se encuentren desordenados. Este es el principio básico de la formación de los llamados “bulbos en cebolla” característicos de la neuropatía hipertrófica hereditaria.

INTERPRETACIÓN

Se debe analizar el nervio periférico en forma sistematizada. ¿Existe daño primario de la célula de Schwann? ¿de la mielina? ¿o del componente neuronal o axonal del nervio periférico?. Si predomina esto último, ¿el proceso primario

afecta las fibras mielinizadas pequeñas y no mielinizadas? ¿o están afectados los axones?

Enfermedades que afectan predominantemente la mielina y las células de Schwann:

Poliradiculopatía desmielinizante inflamatoria aguda y la contraparte crónica:

Neuropatía paraproteínémica.

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth Hoffmann tipo 1.

Enfermedades que afectan predominantemente fibras mielinizadas pequeñas y axones no mielinizados:

Neuropatía amiloide

Polineuropatía diabética

Polineuropatía asociada a HIV

Enfermedades que afectan la población axonal:

Neuropatía vasculítica

Plexopatía lumbosacra

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth Hoffmann tipo 2

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

Una de las consultas más frecuentes en una biopsia de nervio periférico es la neuropatía hereditaria sensorio motora. Por muchos años el síndrome hereditario neuronopático más frecuente ha sido llamado enfermedad de Charcot-Marie-Tooth Hoffmann (1886) o atrofia muscular peronea debido al desgaste más severo del músculo peroneo. Actualmente es un grupo heterogéneo desde el punto de vista genético y patológico. Se subdivide en desmielinizante y axonal. Las desmielinizantes son la tipo I CHMT-1 que es autosómica dominante y la CHMT-X dominante ligada al X. Ambas se caracterizan por los “bulbos en cebolla”, prolongaciones citoplásmicas de las células de Schwann que circundan los axones de las fibras mielinizadas y no mielinizadas. El corte semifino es superior que los cortes de histología convencional para observar los “bulbos en cebolla”. El estudio ultraestructural los confirma. Otro de los hallazgos es la disminución en general de fibras mielinizadas grandes y pequeñas. Los “bulbos en cebolla” pueden no estar presentes en niños muy pequeños pero conforme progresa la enfermedad, aumentan el calibre de las fibras nerviosas y la colágena intersticial. En la forma axonal (CHMT-2), menos común, los “bulbos en cebolla” son infrecuentes o están ausentes; hay grupos de remielinización y degeneración axonal.

Desde el punto de vista genético existen diversas alteraciones en el CMT-1; la más frecuente es la duplicación del cromosoma 17p11.2 (gen PMP22, CMT1A, 70%).

En la CHMT-X se han demostrado más de 200 mutaciones en el gen 32 conexina.

El CMT-2 hay mutaciones conocidas en diversidad de genes entre las que destacan A(1p36), B(3q13); en C se desconocen y en D (7p14).

NEUROPATÍA CONGÉNITA HIPOMIELINIZANTE

Es una polineuropatía simétrica difusa evidente desde el nacimiento o manifiesta tempranamente. Existe controversia sobre si es una forma de la neuropatía hereditaria sensoriomotora tipo III (Enfermedad de Déjerine-Sottas) o una entidad diferente.

Los hallazgos microscópicos son la casi completa ausencia de mielina en presencia de axones normales; ocasionalmente en algunos axones puede haber mielina anormalmente delgada. Es frecuente encontrar bulbos en cebolla en la mayoría de los casos, lo que sugiere que la ruptura de mielina previamente formada es la patogénesis de esta entidad.

POLIRADICULONEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA AGUDA

Se manifiesta tan a menudo como síndrome de Guillain-Barré, que en ocasiones se usan los términos en forma intercambiable.

La microscopia de luz muestra clásicamente un infiltrado inflamatorio endoneural constituido por linfocitos y macrófagos. Las alteraciones más severas ocurren en las raíces nerviosas; en el nervio periférico son menos aparentes. Hay que recordar que el nervio normal puede tener escaso infiltrado linfocitario. El estudio ultraestructural muestra desmielinización mediada por macrófagos con axones normales. La forma crónica puede mostrar "bulbos en cebolla", por lo que puede hacer difícil diferenciar un Charcot-Marie-Tooth Hoffmann. La afección uniforme de los fascículos nerviosos en el Charcot-Marie-Tooth Hoffmann puede ser un elemento a considerar.

NEUROPATÍA VASCULÍTICA

Aunque es una entidad mucho más frecuente en adultos, puede llegar a presentarse en niños. La mayoría de los

pacientes se presentan con neuropatía dolorosa. Los hallazgos microscópicos se caracterizan por infiltrado inflamatorio linfo-plasmocitario en arteriolas epineurales, con necrosis de la capa media o de la íntima; la necrosis puede ser fibrinoide. La vasculitis puede ser focal, segmentaria o ambas. Los linfocitos son de estirpe T. Secundaria a la isquemia, puede haber pérdida axonal, que puede observarse en el corte semifino. La necrosis de células endoteliales puede observarse muchas veces sólo con microscopio electrónico. Hay vasculitis en perineuro en la poliarteritis nodosa, en la artritis reumatoide, en el lupus eritematoso sistémico entre otras.

DIAGNÓSTICO EN ENFERMEDAD METABÓLICA

Existen varias enfermedades metabólicas causantes de neuropatía periférica. Son indispensables una historia clínica y familiar meticulosa, con estudios de laboratorio e imagen adecuados, para llegar a un diagnóstico de certeza. En nuestra experiencia las enfermedades más frecuentemente estudiadas son las siguientes.

LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA

Es una alteración autosómica recesiva por deficiencia de la enzima lisosomal arilsulfatasa A, que cataliza el proceso metabólico de galactocerebrósidos (componentes de la mielina de SNC y periférico) a componentes no sulfatados. La acumulación excesiva de los componentes sulfatados causa la ruptura de esta mielina de mala calidad que suscita fagocitosis. Dichos sulfátidos son los responsables del color diferente al usual cuando se tiñe el nervio con colorantes como cresyl violeta o azul de toluidina; este color diferente (rojo o café rojizo a diferencia del ortocromático que es azul o violeta) es la metacromasia que define la enfermedad. Esto es particularmente evidente en el SNC, donde se estudió inicialmente esta enfermedad. En el sistema nervioso periférico los cambios son más sutiles. Clínicamente existe una forma infantil tardía que comienza entre el primer y tercer año de vida, una forma juvenil que comienza en la adolescencia temprana y la forma del adulto, que principia entre los 20 a 30 años. La forma infantil se caracteriza por ataxia, disartria, disfagia, problemas cognoscitivos y muerte tardía.

Se observa desmielinización variable con acúmulo de material metacromático, rojo o rosa con azul de toluidina

o café rojizo con cresyl violeta. No hay infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular, aunque puede haber infiltrado histiocítico variable. Se observan fibras de mielina anormalmente delgadas para el diámetro de los axones correspondientes, lo que significa remielinización segmentaria. Los axones se encuentran respetados. En el estudio ultraestructural el material metacromático corresponde a agregados de cuerpos membranosos o lamelados, que se encuentran en el citoplasma de las células de Schwann, en macrófagos y ocasionalmente en axones. De hecho, se han descrito dos clases de inclusiones características de leucodistrofia metacromática. Una de ellas muestra estructuras redondas u ovales con múltiples espacios vacíos, en una matriz granular; son estructuras lamelares dispuestas en forma radial o concéntrica con espacio entre ellas de 5.8 nm; estas últimas semejan “piedra volcánica”.

Las otras inclusiones características son arreglos paralelos de acúmulos o múltiples discos con un espacio similar al anterior de 5.8 nm; dichos acúmulos o discos están orientados en diversas direcciones; cuando se cortan transversalmente tienen aspecto en panal de abeja. Algunos autores los denominan cuerpos prismáticos o patrón de espinazo de pescado. Se han referido inclusiones similares a otras lipodosis como cuerpos lamelares, cuerpos en zebra y mielinosomas. Las inclusiones descritas en el citoplasma de células de Schwann son abundantes en el nervio periférico antes que puedan ser detectadas en fascículos nerviosos dérmicos o conjuntivales, por lo que la biopsia de nervio periférico es más útil que la biopsia de piel o de tejido conjuntivo. La biopsia de nervio periférico es más sensible que la determinación bioquímica de la actividad de la arilsulfatasa A, ya que la ausencia de actividad de dicha enzima no prueba la presencia de la enfermedad, pues hay individuos homocigotos que tienen un alelo seudodeficiente que mantiene una actividad enzimática residual sólo detectable con estudios de DNA recombinante. Por otro lado, la presencia de la actividad enzimática no excluye la enfermedad, ya que hay pacientes con deficiencia del cofactor proteico activador no enzimático denominado saponina B que también causa leucodistrofia metacromática y los métodos colorimétricos de detección enzimática no dependen del cofactor.

LIPOFUSCINOSIS CEROIDE NEURONAL

La lipofucsina es un material no degradable, que se forma de la peroxidación de membranas plasmáticas fosfolípidi-

cas en un ambiente rico en radicales libres. Es el pigmento relacionado con el envejecimiento por autonomasia. La lipofuscinosis ceroides neuronal es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente de almacenamiento lisosomal. Se caracteriza clínicamente por retraso psicomotor progresivo, convulsiones y ceguera. Se clasifica de acuerdo a su edad de inicio, en infantil, infantil tardía, juvenil y del adulto. Desde el punto de vista ultraestructural hay una diversidad de inclusiones y en un tiempo se trató de hacer una correlación con las formas clínicas y el tipo de ellas. El estudio de la genética molecular de cada forma ha complementado nuestro conocimiento acerca de esta enfermedad. La forma más confiable y menos costosa para diagnosticar lipofuscinosis ceroides neuronal es el estudio ultraestructural de linfocitos circulantes obtenidos por centrifugación diferencial. Una de las desventajas de esto es que la cantidad de lipopigmento puede ser mínima por lo que el diagnóstico puede pasar inadvertido.

El tejido siguiente en orden de estudio antes que el de nervio periférico, es la biopsia de piel que contenga glándulas ecrinas (sudoríparas) aunque pueden llegar a verse inclusiones en células endoteliales y fibroblastos, son más frecuentes en células epiteliales de las glándulas. En una biopsia conjuntival se pueden encontrar inclusiones en células endoteliales y células de Schwann, pero no en células epiteliales. Por lo tanto, la biopsia de nervio periférico para el diagnóstico de esta enfermedad no es un procedimiento de primera elección.

Es raro encontrar en cualquiera de las variedades, evidencia clínica de neuropatía periférica, aunque algunos estudios electrofisiológicos muestran lentitud en la velocidad de conducción nerviosa.

En microscopia de luz no se encuentra ninguna alteración en el nervio periférico. Es en el estudio ultraestructural donde hay diversas inclusiones, sobre todo en el citoplasma de las células de Schwann, aunque pueden verse en células endoteliales. En las formas infantil y juvenil frecuentemente se observan inclusiones de dos tipos: cuerpos curvilíneos electrodensos con líneas pálidas con un espacio de 4.5 a 5 nm entre ellos y perfiles en “huella digital”, líneas densas pareadas en forma paralela, rectas o curvas, separadas por un espacio de 2.5 nm. Los cuerpos curvilíneos predominan en la forma infantil tardía y los cuerpos en huella digital, en la forma digital. En la forma infantil se han descrito depósitos osmiofílicos granulares.

REFERENCIAS

1. Cohen M. Introduction to peripheral nerves. En: Prayson R, Goldblum J. Neuropathology. Philadelphia, Pensilvania: Elsevier; 2005. p. 565-81.
2. Richardson E, De Girolami U. Pathology of the peripheral nerve. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 1:1-7. p. 8-21. p. 105-59.
3. Von Figura K, Gieselmann V, Jaecen J. Metachromatic leukodystrophy. En: Hofmann S, Peltonen L. The neuronal ceroid lipofuscinoses. En: Scriver Ch, Beaudet A, Sly W, Valle D. The Metabolic & Molecular Basis of Inherited Disease. 8th Ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3695-3724. p. 3877-94.
4. Sima A, Blaivas M. Peripheral neuropathies. In: García J, Budka H, McKeever P, Sarnat H, Sima A. Neuropathology. The diagnostic approach. St. Louis: Mosby; 1997. p. 765-809.